

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Tenofoviralfenamid (Vemlidy[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.04.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Ergebnisse für oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene	15
Tabelle 1-9: Ergebnisse für oral antiviral vorbehandelte Erwachsene	17
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASLD	American Association for the Study of Liver Disease
ALT	Alaninaminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cccDNA	Covalently closed circular DNA
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CrCl	Kreatinin-Clearance
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry)
eGFR _{CG}	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance)
eGFR _{CKD-EPI}	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
eGFR _{CKD-EPI Cr}	Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
ETV	Entecavir
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBeAg	Hepatitis-B-e-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
IFN	Interferon
IU	Internationale Einheit (International Unit)
MD	Mittelwertdifferenz
NA	Nukleos(t)id-Analoga
OR	Odds Ratio
PEG	Polyethylenglykol
POR	Peto Odds Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardisierte MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Johannes Kandlbinder
Position:	Director Market Access & Reimbursement
Adresse:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried
Telefon:	+49 (0) 89 899890 80
Fax:	+49 (0) 89 899890 90
E-Mail:	<u>Johannes.Kandlbinder@Gilead.com</u>

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences International Ltd., UK
Anschrift:	Cambridge CB21 6GT Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tenofoviralfenamid
Handelsname:	Vemlidy®
ATC-Code:	J05AF13
ATC-Code=Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Vemlidy® enthält den neuen Wirkstoff Tenofoviralfenamid (TAF) aus der Klasse der Nukleos(t)id-Analoga (NA).

Nach intrazellulärer Phosphorylierung verhindern NA die Virusreplikation durch Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Kettenabbruch. Wie Tenofovirdisoproxil (TDF) ist TAF ein Prodrug der intrazellulär wirksamen Substanz Tenofovir, weist jedoch gegenüber TDF deutliche Vorteile auf: TDF wird bereits im Plasma hydrolysiert, und das entstehende freie Tenofovir wird auch in renale Tubuluszellen aufgenommen. TAF hingegen wird erst in den Zielzellen, den Hepatozyten, in Tenofovir umgewandelt. Da TAF selbst nicht aktiv in die Tubuluszellen transportiert wird, sind renale Nebenwirkungen wie unter TDF unter TAF bei mindestens gleicher Wirksamkeit kaum zu erwarten. Zudem ermöglicht die Formulierung von TAF eine deutlich niedrigere Dosierung mit entsprechend geringerer Substanzexposition. Dies ist ein deutlicher Vorteil für Patienten mit einer jahre- oder lebenslang behandlungsbedürftigen chronischen Hepatitis B.

Zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis B sind Interferone (IFN), an Polyethylenglykol (PEG) gekoppeltes IFN (PEG-IFN), sowie NA wie Entecavir (ETV), TDF, Lamivudin, Telbivudin oder Adefovir zugelassen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(PEG-)IFN wirkt durch unspezifische Stimulation von Abwehrzellen des Immunsystems, Hemmung der viralen Transkription bzw. Replikation sowie Degradation der covalently closed circular DNA (cccDNA).

ETV hemmt kompetitiv drei wichtige Funktionen der viralen Polymerase: Primer-Bildung, reverse Transkription und Positivstrang-Synthese. Die übrigen NA hemmen die virale Polymerase durch Einbau in die Virus-DNA und den daraus resultierenden vorzeitigen DNA-Kettenabbruch.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Vemlidy wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet (siehe Abschnitt 5.1).	09. Januar 2017	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Im Folgenden werden relevante Auszüge aus dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation aufgeführt:</p> <p><i>Klinische Daten</i></p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vemlidy bei Patienten mit chronischer Hepatitis B basieren auf 48 Wochen Daten aus zwei randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studien – GS-US-320-0108 („Studie 108“) und GS-US-320-0110 („Studie 110“).</p> <p>In Studie 108 wurden HBeAg-negative therapie-naive und vorbehandelte Patienten mit kompensierter Leberfunktion in einem Verhältnis von 2 : 1 randomisiert und mit Vemlidy (25 mg, N = 285) einmal täglich oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg, N = 140) einmal täglich behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 46 Jahren, 61 % waren männlich, 72 % waren asiatischer Herkunft, 25 % waren Weiße und 2 % (8 Patienten) waren Farbige; 24 %, 38 % bzw. 31 % hatten den HBV-Genotyp B, C oder D. 21 % waren vorbehandelt (vorherige Behandlung mit oralen antiviralen Arzneimitteln, einschließlich Entecavir (N = 41), Lamivudin (N = 42), Tenofoviridisoproxilfumarat (N = 21) oder Sonstige (N = 18)). Zur Baseline lag die mittlere Plasma-HBV-DNA bei 5,8 log₁₀ IU/ml, die mittlere Serum-ALT bei 94 U/l und 9 % der Patienten wiesen laut Anamnese eine Zirrhose auf.</p> <p>In Studie 110 wurden HBeAg-positive therapie-naive und vorbehandelte Patienten mit kompensierter Leberfunktion in einem Verhältnis von 2 : 1 randomisiert und mit Vemlidy (25 mg, N = 581) einmal täglich oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg, N = 292) einmal täglich behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 38 Jahren, 64 % waren männlich, 82 % waren asiatischer Herkunft, 17 % waren Weiße und < 1 % (5 Patienten) waren Farbige. 17 %, 52 % bzw. 23 % hatten den HBV-Genotyp B, C oder D. 26 % waren vorbehandelt (vorherige Behandlung mit oralen antiviralen Arzneimitteln, einschließlich Adefovir (N = 42), Entecavir (N = 117), Lamivudin (N = 84), Telbivudin (N = 25), Tenofoviridisoproxilfumarat (N = 70) oder Sonstige (N = 17)). Zur Baseline lag die mittlere Plasma-HBV-DNA bei 7,6 log₁₀ IU/ml, die mittlere Serum-ALT bei 120 U/l und 7 % der Patienten wiesen laut Anamnese eine Zirrhose auf.</p> <p>In beiden Studien war der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit der Anteil Patienten mit Plasma-HBV-DNA-Werten unter 29 IU/ml. Mit dem Erreichen einer HBV-DNA unter 29 IU/ml war Vemlidy Tenofoviridisoproxilfumarat nicht unterlegen. Die Behandlungsergebnisse von Studie 108 und Studie 110 bis Woche 48 sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 auf Seite 8 aufgeführt. Weitere Ergebnisse bis Woche 72 sind in Tabelle 5 auf Seite 9 aufgeführt.</p> <p>Erfahrung aus Studie 108 und Studie 110 über 48 Wochen hinaus</p> <p>Bis Woche 72 blieben die Virussuppression und das biochemische und serologische Ansprechen unter fortgeführter Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat konstant (siehe Tabelle 5 auf Seite 9). Serologische Daten wurden zum Zeitpunkt Woche 72 nicht untersucht.</p> <p>Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung In beiden Studien ging Tenofoviridisoproxilfumarat mit einem geringeren prozentualen Rückgang der Knochendichte (gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie [DXA] an der Hüfte und der Lendenwirbelsäule) als Tenofoviridisoproxilfumarat nach 72 Behandlungswochen einher.</p> <p>Veränderungen der Werte der Nierenfunktion</p> <p>In beiden Studien ging die Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat mit geringeren Veränderungen der renalen Sicherheitsparameter einher (geringere Reduktion der geschätzten CrCl nach Cockcroft-Gault und kleinerer anteiliger Rückgang des Urin-Protein/ Kreatinin-Quotienten und des Urin-Albumin/Kreatinin-Quotienten), im Vergleich zu Tenofoviridisoproxilfumarat nach 72 Behandlungswochen (siehe auch Abschnitt 4.4).</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vemlidy eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in Behandlung der chronischen Hepatitis B gewährt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B	(PEG-)IFN-alfa-2a oder TDF oder ETV
	Therapienaive, jugendliche Patienten (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit chronischer Hepatitis B	TDF oder ETV
	Therapieerfahrene, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B	Patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
	Therapieerfahrene, jugendliche Patienten (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit chronischer Hepatitis B	TDF
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ETV=Entecavir, IFN=Interferon, PEG=Polyethylenglykol. TDF=Tenofoviridisoproxil		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Beratungsgespräch vom 13. Juli 2016 (2016-B-056) wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

- Therapienaive, erwachsene Patienten: (PEG-)IFN-alfa-2a oder TDF oder ETV
- Therapieerfahrene, erwachsene Patienten: eine patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zVT wird grundsätzlich gefolgt. Da der G-BA bei der Festlegung der zVT hinsichtlich der Vorbehandlung nicht zwischen NA vs. (PEG-)IFN unterscheidet, wird im vorliegenden Dossier der Begriff „oral antiviral nicht-vorbehandelt/vorbehandelt“ verwendet, der insbesondere hinsichtlich der Therapiewahl bei Resistenzbildung klinisch sinnvoller ist. Die geringe Anzahl ausschließlich mit (PEG-)IFN vorbehandelter Patienten wird der Population der oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten zugeordnet.

Gemäß Wortlaut der zVT ergibt sich eine patientenindividuelle antivirale Therapie für die vorbehandelte Patientenpopulation aus Vortherapie und Umstellungsindikation: Zur adäquaten Individualisierung sind Patienten mit Umstellungsindikation auf eine Therapie entsprechend dieser Voraussetzungen umzustellen. Bei Patienten ohne Umstellungsindikation ist die unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie per se individualisiert und entspricht der festgelegten zVT.

Für die Population der Jugendlichen (≥ 12 Jahre, ≥ 35 kg) wurde keine zVT angefragt, da sich diese allein aufgrund der zugelassenen Substanzen ergibt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Endpunkte, bei denen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt und die damit fazitrelevant sind, dargestellt. Aus der Studie GS-US-320-0110 liegen Ergebnisse zu Woche 72 (W72) vor, aus der Studie GS-US-320-0108 Ergebnisse zu Woche 96 (W96).

Tabelle 1-8: Ergebnisse für **oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene**

Zusatznutzen	Geringerer Nutzen
Wirksamkeit	
<ul style="list-style-type: none"> • Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) <p>AASLD</p> <p><u>Gesamt</u></p> <p>OR: 1,51 [1,09; 2,10] (W72)</p> <p>OR: 1,61 [1,00; 2,59] (W96)</p> <p><u>Männlich</u></p> <p>OR: 1,30 [0,87; 1,94] (W72)</p> <p>OR: 1,22 [0,66; 2,28] (W96)</p> <p><u>Weiblich</u></p> <p>OR: 2,28 [1,25; 4,13] (W72)</p> <p>OR: 2,62 [1,17; 5,86] (W96)</p> <p>Zentrallabor</p> <p><u>Gesamt</u></p> <p>OR: 1,74 [1,21; 2,51] (W72)</p> <p>OR: 1,29 [0,71; 2,36] (W96)</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen	Geringerer Nutzen
Sicherheit	
<ul style="list-style-type: none"> • Nierenerkrankungen <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</i> <u>Gesamt</u> OR: 1,95 [0,72; 5,29] (W72) OR: 0,83 [0,32; 2,17] (W96) <i>Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)</i> <u>Gesamt</u> Keine Ereignisse (W72). Keine Ereignisse (W96). <i>Nierenfunktionsstörungen</i> <i>Veränderung eGFR_{CG}</i> <u>Gesamt</u> MD: 2,50 [0,14; 4,86] (W72) MD: 3,10 [0,27; 5,93] (W96) Beleg für Effektmodifikation: Der signifikante Vorteil von TAF zu Woche 96 beschränkt sich auf die Region Ostasien <i>Veränderung eGFR_{CKD-EPI Cr}</i> <u>Gesamt</u> MD: 0,30 [-1,03; 1,63] (W72) MD: 0,30 [-1,70; 2,30] (W96) • Veränderungen der Knochendichte/Frakturen <i>Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)</i> <u>Gesamt</u> POR: 0,74 [0,12; 4,79] (W72) OR: 0,48 [0,10; 2,43] (W96) <i>Osteoporose (PT)</i> <u>Gesamt</u> POR: 0,05 [0,00; 0,55] (W72) OR: 1,23 [0,23; 6,43] (W96) <i>Osteopenie (PT)</i> <u>Gesamt</u> POR: 0,22 [0,02; 2,47] (W72) OR: 0,73 [0,12; 4,43] (W96) 	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen	Geringerer Nutzen
<p>Veränderungen der Knochendichte <i>%-Veränderung Knochendichte in der Hüfte</i> <u>Gesamt</u> MD: 1,82 [1,34; 2,30] (W72) SMD: 0,69 [0,51; 0,87] (W72)</p> <p>MD: 2,80 [2,09; 3,51] (W96) SMD: 1,05 [0,79; 1,31] (W96)</p> <p><i>%-Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule</i> <u>Gesamt</u> MD: 2,04 [1,45; 2,64] (W72) SMD: 0,61 [0,43; 0,79] (W72)</p> <p>MD: 2,21 [1,30; 3,12] (W96) SMD: 0,61 [0,36; 0,86] (W96)</p>	

Tabelle 1-9: Ergebnisse für oral antiviral vorbehandelte Erwachsene

Zusatznutzen	Geringerer Nutzen
Wirksamkeit	
<ul style="list-style-type: none"> Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) AASLD <u>Gesamt</u> OR: 1,52 [0,83; 2,77] (W72) OR: 1,31 [0,54; 3,18] (W96) <p>Zentrallabor <u>Gesamt</u> OR: 0,94 [0,50; 1,76] (W72) OR: 3,88 [1,39; 10,83] (W96)</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen	Geringerer Nutzen
Sicherheit	
<ul style="list-style-type: none"> Veränderungen der Knochendichte/Frakturen <i>Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)</i> <u>Gesamt</u> POR: 0,47 [0,03; 9,02] (W72). OR: 1,00 [0,09; 11,49] (W96) <i>Osteoporose (PT)</i> <u>Gesamt</u> POR: 4,50 [0,07; 286,10] (W72) POR: 4,48 [0,07; 286,49] (W96) <i>Osteopenie (PT)</i> <u>Gesamt</u> POR: 0,05 [0,00; 3,21] (W72) OR: 1,00 [0,09; 11,49] (W96) <i>Veränderungen der Knochendichte</i> <i>%-Veränderung Knochendichte in der Hüfte</i> <u>Gesamt</u> MD: 2,13 [1,25; 3,01] (W72) SMD: 0,87 [0,53; 1,20] (W72) Hinweis auf Effektmodifikation: Der Zusatznutzen von TAF zu Woche 72 besteht in der Region Europa mit herabgestufter Wahrscheinlichkeit. MD: 2,03 [0,91; 3,15] (W96) SMD: 0,84 [0,34; 1,35] (W96) <i>%-Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule</i> <u>Gesamt</u> MD: 1,74 [0,58; 2,91] (W72) SMD: 0,50 [0,18; 0,82] (W72) MD: 2,14 [0,36; 3,92] (W96) SMD: 0,63 [0,14; 1,12] (W96) 	

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene	Ja
	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)	Nein
	Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene	Ja
	Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)	Nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl im Hinblick auf die Wirksamkeit als auch hinsichtlich der Verträglichkeit deutliche Vorteile für TAF im Vergleich zur zVT.

Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Die Analyse der Alaninaminotransferase (ALT)-Normalisierung anhand der Kriterien der American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für TAF gegenüber TDF in der Gesamtpopulation. Aufgrund des Hinweises auf Effektmodifikation durch Geschlecht wird ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** für weibliche Patienten und ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für männliche Patienten abgeleitet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die nutzenbewertungsrelevanten Studien zeigen unabhängig vom Hepatitis-B-e-Antigen (HBeAg)-Status anhand der Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft Gault ($eGFR_{CG}$) deutliche Vorteile für TAF. In Studie GS-US-320-0108 beschränkt sich dieser Vorteil jedoch aufgrund eines Belegs für Effektmodifikation auf Patienten aus Ostasien. Da die $eGFR_{CG}$ zu den wichtigsten Parametern der Beurteilung der Nierenfunktion zählt, wird hier ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** in der Gesamtpopulation für den Endpunkt Nierenerkrankungen abgeleitet.

TAF weist unabhängig vom HBeAg-Status deutliche Vorteile gegenüber TDF bezüglich der Veränderungen der Knochendichte/Frakturen auf. Es wird ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Gesamtpopulation abgeleitet.

Aufgrund der besonderen Bedeutung des verbesserten Verträglichkeitsprofils für eine jahre- oder lebenslange Therapie sowie der Vorteile bei der ALT-Normalisierung bei gleichzeitiger Nicht-Unterlegenheit gegenüber TDF in den weiteren Wirksamkeitsparametern wird für die oral antiviral nicht-vorbehandelte Population insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Oral antiviral vorbehandelte Patienten

Bei der Betrachtung der ALT-Normalisierung (Zentrallabor-Kriterien) konnte ein signifikanter Vorteil von TAF gegenüber TDF abhängig vom HBeAg-Status für Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B gezeigt werden. Hinsichtlich des biochemischen Ansprechens wird deshalb ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von TAF in der Population der HBeAg-negativen Patienten abgeleitet.

Bezüglich der Veränderungen der Knochendichte/Frakturen weist TAF unabhängig vom HBeAg-Status in beiden nutzenbewertungsrelevanten Studien deutliche Vorteile gegenüber der zVT auf. Es wird ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** in der Gesamtpopulation abgeleitet.

Aufgrund der besonderen Bedeutung des verbesserten Verträglichkeitsprofil der jahre- oder lebenslangen Therapie sowie Vorteilen bei der ALT-Normalisierung bei gleichzeitiger Nicht-Unterlegenheit gegenüber TDF in den weiteren Wirksamkeitsparametern wird für die oral antiviral vorbehandelte Population insgesamt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesamtfazit

Bezüglich der Wirksamkeit zeigen sich signifikante Vorteile von TAF gegenüber TDF beim biochemischen Ansprechen: So gilt ALT als Marker für entzündliche Prozesse und korreliert nachweislich mit dem Auftreten einer Zirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms; entsprechend ist die ALT-Normalisierung ein patientenrelevantes Therapieziel bei der Behandlung der chronischen Hepatitis B.

Bezüglich des Verträglichkeitsprofils zeigten sich für TAF unabhängig vom oral antiviralen Vorbehandlungsstatus deutliche Vorteile gegenüber TDF, dies insbesondere auch bei den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nierenerkrankungen. Renale Ereignisse sind gerade auch bei chronisch Hepatitis-B-Virus (HBV)-infizierten Patienten von besonderer Bedeutung, da aufgrund der erhöhten Lebenserwartung durch die Therapie auch deutlich mehr Komorbiditäten, darunter auch Nierenerkrankungen, auftreten. Zudem nimmt die Nierenfunktion physiologisch mit zunehmendem Alter ab, so dass ein günstiges renales Nebenwirkungsprofil gerade auch in einer älter werdenden HBV-Population generell elementar ist. Dem gegenüber ist eine orale antivirale Therapie mit TDF potentiell nephrotoxisch und nachweislich mit renalen Nebenwirkungen assoziiert. Vor diesem Hintergrund ist die renale Verträglichkeit ein besonders relevanter Parameter, und TAF stellt somit eine maßgebliche Verbesserung der Therapie für Patienten mit chronischer Hepatitis B dar.

Bezüglich des Endpunkts Veränderungen der Knochendichte/Frakturen zeigt TAF gegenüber TDF in beiden Teilpopulationen ein verbessertes Verträglichkeitsprofil bei gleichzeitiger Nichtunterlegenheit in der Wirksamkeit. Ein Vorteil konnte dabei sowohl bezüglich der Knochendichte in der Hüfte (in beiden Teilpopulationen) als auch in der Wirbelsäule (Teilpopulation der oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten) gezeigt werden. Die Veränderungen der Knochendichte und deren langfristige Auswirkungen spielen insbesondere bei einer jahre- oder lebenslangen Therapie eine entscheidende Rolle für die Patienten.

Insgesamt weist TAF eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT auf. Vor dem Hintergrund einer jahre- oder lebenslangen Therapie bei unter Umständen renal und ossär per se kompromittierten chronisch HBV-infizierten Patienten stellt das verbesserte Verträglichkeitsprofil einen großen Fortschritt in der Therapie der chronischen Hepatitis B dar.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das grundsätzliche Ziel des Einsatzes von NA zur antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis B ist die Verminderung der infektionsbedingten Morbidität und Mortalität aufgrund der Hemmung der HBV-Replikation und der daraus resultierenden Suppression der Viruslast. Ein weiteres wesentliches Ziel ist die Senkung der Infektiosität des Patienten. Durch die Verzögerung oder Verhinderung der klinischen Manifestationen der chronischen Hepatitis B kommt es nachweislich zu einer Verlängerung der Lebenserwartung. Dabei sind eine hohe virologische Wirksamkeit sowie eine hohe Resistenzbarriere zur Verhinderung von Resistenzentwicklung und Therapieversagen für den antiviralen Therapieerfolg entscheidend.

TAF wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung der chronischen Hepatitis B angewendet. TAF ist dabei unabhängig vom Behandlungsstatus, also sowohl bei oral antiviral nicht-vorbehandelten als auch bei oral antiviral vorbehandelten Patienten, zugelassen und kann gemäß Zulassung auch bei Patienten mit vorliegender Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von ≥ 15 mL/min oder bei Hämodialysepatienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 mL/min) ohne Dosisanpassung verabreicht werden.

Die Zielpopulation für TAF sind somit oral antiviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg).

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Sowohl im Hinblick auf die vorbeugende Vermeidung von Nebenwirkungen und Toxizitäten bei jungen Patienten als auch hinsichtlich der Funktionsbeeinträchtigungen und Komorbiditäten bei älter werdenden Patienten besteht großer Bedarf an wirksamen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Substanzen mit günstigen Sicherheits-/Verträglichkeitsprofilen – dies insbesondere bei den jahre- bzw. lebenslang eingesetzten NA. Besonderer Bedarf besteht darüber hinaus für oral antiviral vorbehandelte jugendliche Patienten (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), welchen bisher mit TDF nur ein einziges zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung stand.

TAF ist eine TDF-basierte, wichtige Neuentwicklung mit verbessertem Sicherheitsprofil und deutlich reduzierter Substanzexposition für den Patienten und somit eine hochrelevante neue Therapieoption nicht nur für erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B, sondern auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg. Für den Therapieerfolg der NA entscheidend ist u. a. eine hohe Resistenzbarriere. Bisher sind unter TAF im Gegensatz zu den bisher zugelassenen NA – mit Ausnahme von TDF – keine Resistenzen bekannt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Vemlidy [®] wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung der chronischen Hepatitis B angewendet.	<p>Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene: 6.478-20.498</p> <p>Oral antiviral nicht-vorbehandelte Jugendliche^b: 200-634</p> <p>Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene: 5.257-16.636</p> <p>Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche^b: 163-515</p> <p>Gesamtpopulation: 12.098-38.283</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg. GKV=Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Vemlidy [®] wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung der chronischen Hepatitis B angewendet.	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen	6.478-20.498
		Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion	Beleg für geringen Zusatznutzen	5.257-16.636
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg. GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HBV=Hepatitis-B-Virus				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion	5.986,82 €	38.782.619,96 €- 122.717.836,36 €
	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Jugendliche ^b mit chronischer HBV-Infektion	5.986,82 €	1.197.364,00 €- 3.795.643,88 €
	Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion	5.986,82 €	31.472.712,74 €- 99.596.737,52 €
	Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche ^b mit chronischer HBV-Infektion	5.986,82 €	975.851,66 €- 3.083.212,30 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg. GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HBV=Hepatitis-B-Virus			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
72.428.548,36 €- 229.193.430,06
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Vemlidy [®] wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung der chronischen Hepatitis B angewendet.	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion	5.986,82 €	38.782.619,96 €- 122.717.836,36 €
		Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion	5.986,82 €	31.472.712,74 €- 99.596.737,52 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HBV=Hepatitis-B-Virus				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
70.255.332,70 €- 222.314.573,88 €
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Für die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg (oral antiviral nicht-vorbehandelt und oral antiviral vorbehandelt) wurde keine separate zVT angefragt, da sich die zVT für Adoleszenten zwangsläufig aus der Zulassung ergibt. Die Darstellung der Kosten der zVT für die Population der oral antiviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen wird aufgrund der zugelassenen Arzneimittel auf TDF und ETV beschränkt. Für die Population der oral antiviral vorbehandelten Jugendlichen ist nur TDF zugelassen, weshalb nur die Kosten für TDF als einzige zVT dargestellt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsenen und Jugendliche (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit chronischer Hepatitis B.	Tenofovir-disoproxil	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion	Erstes Jahr: 5.851,80 € + 5,60 € <u>5.857,40 €</u>	Erstes Jahr: 37.944.237,20 €- 120.089.582,80 € Folgejahre: 37.923.507,60 €- 120.048.586,80 €
				5.851,80 € + 6,80 € <u>5.858,60 €</u>	
				Spanne: <u>5.857,40 €-</u> <u>5.858,60 €</u>	
				Folgejahre: 5.851,80 € + 2,40 € <u>5.854,20 €</u>	
				5.851,80 € + 4,80 € <u>5.856,60 €</u>	
	Spanne: <u>5.854,20 €-</u> <u>5.856,60 €</u>				
		Entecavir		7.312,05 €- 7.493,41 € ^c	47.367.459,90 €- 153.599.918,18 € ^c
		PEG-Interferon-alfa-2a		12.209,48 € + 119,35 € <u>12.328,83 €^d</u>	79.866.160,74 €- 252.716.357,34 € ^d
		Interferon-alfa-2a		3.307,21 €- 9.583,47 € ^e	21.424.106,38 €- 196.441.968,06 € ^e
		Tenofovir-disoproxil	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Jugendliche ^b mit chronischer HBV-Infektion	Erstes Jahr: 5.851,80 € + 5,60 € <u>5.857,40 €</u>	Erstes Jahr: 1.171.480,00 €- 3.714.352,40 €
				5.851,80 € + 6,80 € <u>5.858,60 €</u>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
				Spanne: <u>5.857,40 €-</u> <u>5.858,60 €</u>	
				Folgejahre: 5.851,80 € + 2,40 € <u>5.854,20 €</u>	Folgejahre: 1.170.840,00 €- 3.713.084,40 €
				5.851,80 € + 4,80 € <u>5.856,60 €</u>	
				<u>Spanne:</u> <u>5.854,20 €-</u> <u>5.856,60 €</u>	
		Entecavir		7.312,05 € ^c	1.462.410,00 €- 4.635.839,70 € ^c
		Tenofovir-disoproxil	Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion	Erstes Jahr: 5.851,80 € + 5,60 € <u>5.857,40 €</u>	Erstes Jahr: 30.792.351,80 €- 97.463.669,60 €
				5.851,80 € + 6,80 € <u>5.858,60 €</u>	
				<u>Spanne:</u> <u>5.857,40 €-</u> <u>5.858,60 €</u>	
				Folgejahre: 5.851,80 € + 2,40 € <u>5.854,20 €</u>	Folgejahre: 30.775.529,40 €- 97.430.397,60 €
				5.851,80 € + 4,80 € <u>5.856,60 €</u>	
				<u>Spanne:</u> <u>5.854,20 €-</u> <u>5.856,60 €</u>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Entecavir		7.312,05 €- 7.493,41 € ^c	38.439.446,85 €- 124.660.368,76 € ^c
		Adefovir		Erstes Jahr: 3.357,69 € + 16,40 € <u>3.374,09 €</u> Folgejahre: 3.357,69 € + 4,80 € <u>3.362,49 €</u>	Erstes Jahr: 17.737.591,13 €- 56.131.361,24 € Folgejahre: 17.676.609,93 €- 55.938.383,64 €
		Telbivudin		5.541,05 €	29.129.299,85 €- 92.180.907,80 €
		Lamivudin		1.031,95 €	5.424.961,15 €- 17.167.520,20 €
		PEG-Interferon- alfa-2a		12.209,48 € + 119,35 € <u>12.328,83 €^d</u>	64.812.659,31 €- 205.102.415,88 € ^d
		Interferon-alfa-2a		3.307,21 €- 9.583,47 € ^e	17.386.002,97 €- 159.430.606,92 € ^e
		Interferon-alfa-2b		4.381,72 € + 74,97 € <u>4.456,69 €</u> 11.385,55 € + 83,77 € <u>11.469,32 €</u> <u>Spanne:</u> <u>4.456,69 €-</u> <u>11.469,32 €^f</u>	23.428.819,33 €- 190.803.607,52 € ^f
		Tenofovir- disoproxil	Oral antiviral vorbehandelte Jugendliche^b mit chronischer HBV- Infektion	Erstes Jahr: 5.851,80 € + 5,60 € <u>5.857,40 €</u> 5.851,80 € + 6,80 € <u>5.858,60 €</u> Spanne: <u>5.857,40 €-</u> <u>5.858,60 €</u>	Erstes Jahr: 954.756,20 €- 3.017.179,00 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
				Folgejahre: 5.851,80 € + 2,40 € <u>5.854,20 €</u> 5.851,80 € + 4,80 € <u>5.856,60 €</u> <u>Spanne:</u> <u>5.854,20 €-</u> <u>5.856,60 €</u>	Folgejahre: 954.234,60 €- 3.016.149,00 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg.

c: Entecavir liegt in der Dosierung 0,5 mg und 1 mg vor. Die Dosierungsempfehlung sieht vor, dass Lamivudin-refraktäre Patienten und Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung mit 1 mg behandelt werden.

d: Berechnet auf eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen, entsprechend 48 Behandlungen.

e: Berechnet auf eine maximale Behandlungsdauer von 4 bis 6 Monaten, entsprechend 48-72 Behandlungen.

f: Berechnet auf eine maximale Behandlungsdauer von 4 bis 6 Monaten, entsprechend 61-91 Behandlungen.

GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HBV=Hepatitis-B-Virus, PEG=Polyethylenglykol

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in Fach- und Gebrauchsinformation sowie Risk-Management-Plan beschrieben. Die Therapie sollte nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung chronischer Hepatitis B hat. TAF sollte einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von TAF mit bestimmten Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin), antimykobakteriellen Arzneimitteln (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin), starken P-gp-Inhibitoren (z. B. Itraconazol und Ketoconazol) oder Johanniskraut wird nicht empfohlen. TAF darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die TAF, TDF oder Adefovirdipivoxil enthalten.

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

- HBV-Übertragung
- Patienten mit dekompenzierter Lebererkrankung
- Exazerbation der Hepatitis
- Nierenfunktionsstörung
- Nephrotoxizität
- Patienten mit einer Koinfektion mit HBV und dem Hepatitis-C- oder -D-Virus
- Koinfektion mit Hepatitis B und HIV
- Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln
- Laktoseintoleranz

Eine Dosisanpassung von TAF ist bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥ 15 mL/min oder bei Hämodialysepatienten mit einer CrCl < 15 mL/min nicht erforderlich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei älteren Patienten ist eine Dosisanpassung von TAF nicht erforderlich.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TAF bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht <35 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass TAF nicht das Risiko einer Übertragung von HBV auf andere Personen durch sexuellen Kontakt oder kontaminiertes Blut verhindert. Es müssen weiterhin geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Vemlidy bei HBV-infizierten Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung und einem Child-Pugh-Turcotte-Score >9 (d. h. Klasse C) vor.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von TAF bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von TDF hin. Falls notwendig kann eine Anwendung von TAF während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Es ist nicht bekannt ob TAF in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurde allerdings gezeigt, dass Tenofovir in die Milch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Tenofovir Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Da ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden kann, soll TAF während der Stillzeit nicht angewendet werden.